20 Zusammenfassung

20.1 Hydrodynamik kompendialer Auflösungs-Apparaturen

Die Untersuchung der Hydrodynamik kompendialer Auflösungs-Apparaturen erwies sich als vielschichtiges Unterfangen. In dessen Kontext sind folgende Resultate festzuhalten:

20.1.1 Ultraschall-Puls-Echo-Methode

1. Die Strömungsgeschwindigkeiten in den Auflösungs-Gefäßen von Paddle- und Basket-Apparatur korrelierten linear mit den Rotationsraten der Rührwerkzeuge. Dadurch ist es nun künftig möglich, die *tatsächliche* Strömungsgeschwindigkeit der Auflöse-Medien während eines Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter beliebigen Rotationsraten zu ermitteln. Die Kenntnis dieser Strömungsgeschwindigkeiten wiederum gestattet, im Zusammenhang mit den Darlegungen zum Konzept der konvektiven Diffusion und dem „Kombinations-Modell“, eine theoretische Behandlung der Auflösung von Arzneistoffen in kompendialen Lösungsgeschwindigkeits-Apparaturen. Die Lösungsgeschwindigkeit (LSG) von Arzneistoffen ist damit unter bestimmten Voraussetzungen prognostizierbar.
2. Im Hinblick auf die erzeugte *Rotations*-Strömung unterschieden sich die Paddle- und die Basket-Apparatur bei identischen Rotationsraten der Rührwerke in signifikanter Weise. In der Basket-Apparatur wurden bei einem Füllungsgrad von 900 ml aus den lateralen Meßpositionen in Abhängigkeit von den Rotationsraten des Rührwerkes Strömungsgeschwindigkeiten von etwa 0.3 bis 5 cm/s erzielt. In der Paddle-Apparatur gelang es ceteris paribus Fluidgeschwindigkeiten von etwa 1.8 bis 37 cm/s nachzuweisen. Bei einem geringeren Füllungsgrad der Lösungsgeschwindigkeits-Gefäße (500 ml) konnten unter sonst gleichen Bedingungen signifikant größere Strömungsgeschwindigkeiten gemessen werden.
3. Die vertikalen Strömungsgeschwindigkeiten in den LSG-Gefäßen betrugen nur einen Bruchteil der Beträge der Rotations-Strömung. In der Nähe der Gefäßwände herrschte eine Strömungsumkehr. Das Fluid stieg als „Kriechströmung“ entlang der Gefäßwand aufwärts. Dies galt für die Paddle- und die Basket-Apparatur gleichermaßen.

20.1.2 Korngrößenabhängige Lösungsgeschwindigkeit von Felodipin

1. Kristalline Felodipin-Partikel reagierten empfindlicher auf Veränderungen der Hydrodynamik des Auflösungssystems als mikronisiertes Material derselben chemischen Spezies. Die Partikeleigenschaften der aufzulösenden Arzneistoffe sind integraler Bestandteil der charakteristischen Größen eines hydrodynamischen Systems.
2. Die oberflächenspezifische Lösungsgeschwindigkeit des mikronisierten

Felodipin-Pulvers war etwa zehnmal kleiner als die des grob-kristallinen. Die Lösungsgeschwindigkeiten standen nicht im gleichen Größenverhältnis wie die spezifischen Oberflächen von mikronisiertem und grob-kristallinem Felodipin. Verantwortlich hierfür waren sowohl die Ausbildung von Partikelagglomeraten beim mikronisierten Felodipin als auch ein turbulenter Massentransfer-Mechanismus an den Oberflächen der grob-kristallinen Felodipin-Partikel.

20.1.3 Sauerstoff-Dissolution-Methode

1. Luftsauerstoff wurde erstmals als Vektor hydrodynamischer Untersuchungen eingesetzt. Mit diesem Verfahren konnten die hydrodynamischen Unterschiede zwischen der Paddle- und der Basket-Apparatur bei Durchführung von Lösungsgeschwindigkeits-Tests unter verschiedenen Rotationsraten demonstriert werden. Die Hydrodynamik der Basket-Apparatur war dabei deutlich schwächer ausgeprägt als die der Paddle-Apparatur. Dies konnte *unmittelbar* gefolgert werden, da keine weiteren für die Hydrodynamik relevanten Unterschiede (differierende Partikelverteilungen, unbekannte spezifische Oberflächen etc.) zu berücksichtigen waren. Im oberen Bereich der Auflösungs-Gefäße korrespondierte die hydrodynamische Situation unter 25 rpm in der Paddle-Apparatur etwa einer Hydrodynamik von 100 bis 125 rpm in der Basket-Apparatur.
2. Das gasförmige Solvendum „Luftsauerstoff“ und das solide Solvendum „Felodipin“ erfuhren in derselben Auflösungs-Apparatur (Paddle-Apparatur) auch annähernd dieselbe Hydrodynamik. Die Hydrodynamik diskriminierte nicht die unterschiedlichen Aggregatszustände der zur Auflösung gelangenden Arzneistoffe.
3. Die unter Rotationsraten von 25 bis 200 rpm in der Paddle-Apparatur erzielten Reynolds-Zahlen (Re) der Strömungen rotierender Medien überspannten einen Bereich von Re=2292 bis Re=31025. Die entsprechenden Reynolds-Zahlen der Basket-Apparatur lagen in Größenordnungen von Re=231 bis Re=4541. Die auftretenden Reynolds-Zahlen hängen u.a. vom Füllungsgrad der verwendeten Gefäße ab. Sie legen nahe, daß die Strömungsverhältnisse in den LSG-Apparaturen sowohl laminare als auch turbulente Zustände erreichen können.
4. Sowohl für die Paddle- als auch für die Basket-Apparatur konnte die Lösungsgeschwindigkeit bei Auflösungs-Tests mit Luftsauerstoff unter verschiedenen hydrodynamischen Zuständen etwa mit einer Abweichung von 20 bis 30 % a priori errechnet werden. In Anbetracht der zahlreichen Postulate stellt dies eine sehr gute Übereinstimmung von Experiment und Prognose dar.

20.2 Gastrointestinale Hydrodynamik

Die komplexen Experimente zur gastrointestinalen Hydrodynamik in Labradoren führten zu folgenden Kernaussagen:

20.2.1 Fistel-Chyme-Methode

1. In einem duodeno-jejunalen Segment einer Länge von etwa 76 cm

bewirkten 200 ml oral administrierter Glucose-Lösung 20 % und dieselbe Menge an NaCl-Lösung 0.9 % signifikant unterschiedliche Flußraten-Profile. Es gelang, die intestinale Hydrodynamik mit diesen Matrizen zu modulieren.
2. Die differentiellen gastrointestinalen Flußraten erreichten nach Administration von 200 ml Glucose 20 % kurzzeitig Spitzenwerte von 20 bis 60 ml/min.. Der Median dieser gastrointestinalen Flußraten-Mediane betrug 8.3 ml/min.. Die entsprechenden Flußraten nach Administration von 200 ml NaCl 0.9 % erreichten dagegen kurzfristig Spitzenwerte von über 100 ml/min.. Der Median der gastrointestinalen Flußraten-Mediane betrug hier 35.0 ml/min..
3. Nach oraler Verabreichung von Glucose-Lösung 20 % sezernierten Duodenum und Jejunum Flüssigkeit, um den hypertonen Zustand im Lumen zu kompensieren. Die Osmolalität des intestinalen Fluides sank in einem klar erkennbaren Trend von stark hypertonen Werten um 1000 mOsm. auf physiologische Größenordnungen um 350 mOsm.. Dieser Prozeß dauerte mindestens 40 min..
4. Die Sättigungslöslichkeit von Felodipin im intestinalen Fluid unterlag enormen zeitlichen Schwankungen. Sie war damit in einem unerwarteten Ausmaße variabel.
5. Trotz der geringeren differentiellen Flußraten nach Gabe der Glucose-Lösungen war die intestinale Lösungsgeschwindigkeit mikronisierten Felodipins deutlich größer als nach Verabreichung der isotonen Lösungen. Dies stand jedoch nicht wie erwartet mit der unterschiedlichen Sättigungslöslichkeit des Felodipins im intestinalen Fluid in Zusammenhang. Vielmehr korrelierte die final gelöste, aber noch nicht absorbierte, Menge an Felodipin mit dem kumulativ wiedergefundenen Volumen intestinal aspirierten Fluides.

20.2.2 Digitrapper-Tc-Szintigraphie-Methode

1. Die Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung ($GE_{>95\%}$) war vom verabreichten Volumen und vom kalorischen Gehalt der Lösungen abhängig. Die Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung von 200 ml oral administrierter wäßriger Glucose-Lösung 20 % war signifikant größer (278 min.) als nach Verabreichung derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % (97 min.). Nach Gabe von 200 ml Glucose-Lösung 5 % wurden indes 162 min. benötigt. Dies entsprach der Zeitspanne zur vollständigen Magenentleerung von 500 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (159 min.).
2. Die mittlere *duodeno-jejunale* Transitrate (MTR) war nach oraler Gabe von 200 ml hypertoner wäßriger Glucose-Lösung 20 % mit 2.7 cm/min. signifikant beschleunigt. Dies galt im Vergleich zur Gabe derselben Menge an NaCl-Lösung 0.9 % mit 1.1 cm/min., nach Gabe von Glucose-Lösung 5 % (1 cm/min.) oder im Vergleich zur Verabreichung von 500 ml an NaCl-Lösung 0.9 % (1 cm/min.). Ein solcher Befund legt als Ursache beschleunigten Transits einen erhöhten osmotischen Druck im Lumen der untersuchten Segmente nahe.
3. Die gemittelten *duodeno-jejunalen* Transitraten (MTR) waren von der Magenentleerung unabhängig. Die Datenpopulationen von MTR und $GE_{>95\%}$ korrelierten nicht. Die szintigraphisch bestimmten duodeno-jejunalen Transitraten (MTR) repräsentieren temporale und lokale Mittelwerte. Transit von Fluid in pylorusdistalen Segmenten wird ebenfalls berücksichtigt.
4. Die hydrodynamischen Parameter MTR und $GE_{>95\%}$ korrelierten nicht mit den

charakteristischen diskreten Kennzahlen (AUC_{24}, AUC_7, Cmax, Tmax) der Absorption von oral koadministriertem Felodipin. Dennoch schien die Inkorporation suspendierten Felodipins in eine Matrix 20 %-iger Glucose-Lösung auf die Plasmaspiegel des Arzneistoffes einen „prolongierenden" Effekt auszuüben. Cmax trat zu einem späteren Zeitpunkt (Tmax) auf, die Plasma-Profile waren verbreitert.

Summary ROH-ÜBERSETZUNG ! - (MACHINE TRANSLATION)

20.1 Hydrodynamics of Compendial Dissolution Apparatus

20.1.1 Ultrasonic Pulse-Echo Method

1. Flow velocities in dissolution vessels of paddle and basket apparatus correlated linearly with the rotation rates of the stirring tools. Thus, it will now be possible in the future to determine the actual flow rate of the dissolution media during a dissolution rate test at any rotation rate. In turn, knowledge of these flow velocities, in connection with the statements on the concept of convective diffusion and the "combination model", allows a theoretical treatment of the dissolution of medicinal substances in compendial dissolution velocity apparatus. The dissolution rate (LSG) of drugs can thus be predicted under certain conditions.

2. With regard to the generated rotational flow, the paddle and the basket apparatus differed significantly with identical rotation rates of the agitators. Flow velocities of about 0.3 to 5 cm/s were achieved in the basket apparatus with a filling level of 900 ml from the lateral measurement positions, depending on the rotation rates of the stirrer. Ceteris paribus, it was possible to detect fluid velocities of about 1.8 to 37 cm/s in the paddle apparatus. With a lower degree of filling of the solution velocity vessels (500 ml), significantly higher flow velocities could be measured under otherwise identical conditions.

3. The vertical flow velocities in the LSG vessels were only a fraction of the amounts of the rotational flow. There was a reversal of flow near the walls of the vessel. The fluid rose as a “creeping flow” along the vessel wall. This applied equally to the paddle and the basket apparatus.

20.1.2 Grain size dependent dissolution rate of felodipine

1. Crystalline felodipine particles were more sensitive to changes in the hydrodynamics of the dissolution system than micronized material of the same chemical species. The particle properties of the drugs to be dissolved are an integral part of the characteristic quantities of a hydrodynamic system.

2. The surface specific dissolution rate of the micronized felodipine powder was about 10 times smaller than that of the coarse crystalline one. The dissolution rates were not in the same magnitude relationship as the specific surface areas of micronized and coarsely crystalline felodipine. Responsible for this were both the formation of particle agglomerates in the micronized felodipine and a turbulent mass transfer mechanism on the surfaces of the coarsely crystalline felodipine particles.

20.1.3 Oxygen Dissolution Method

1. Atmospheric oxygen was first used as a vector in hydrodynamic investigations. With this method, the hydrodynamic differences between the paddle and the basket apparatus could be demonstrated when performing dissolution rate tests under different rotation rates. The hydrodynamics of the basket apparatus were significantly weaker than those of the paddle apparatus.

This could be concluded immediately, since no other differences relevant to the hydrodynamics (different particle distributions, unknown specific surface areas, etc.) had to be taken into account. In the upper area of the dissolution vessels, the hydrodynamic situation below 25 rpm in the paddle apparatus corresponded to a hydrodynamic situation of 100 to 125 rpm in the basket apparatus.

2. The gaseous solvent “oxygen from the air” and the solid solvent “felodipin” experienced approximately the same hydrodynamics in the same dissolution apparatus (paddle apparatus). The hydrodynamics did not discriminate between the different states of aggregation of the drugs being dissolved.

3. The Reynolds numbers (Re) of the flows of rotating media obtained under rotation rates of 25 to 200 rpm in the paddle apparatus spanned a range from Re=2292 to Re=31025. The corresponding Reynolds numbers of the basket apparatus were in the order of Re=231 to Re=4541. The Reynolds numbers that occur depend, among other things, on the degree of filling of the vessels used. They suggest that the flow conditions in the LSG apparatus can reach both laminar and turbulent states.

4. For both the paddle and the basket apparatus, the dissolution rate in dissolution tests with atmospheric oxygen under various hydrodynamic conditions could be calculated a priori with a deviation of approximately 20 to 30%. In view of the numerous postulates, this represents a very good agreement between experiment and prediction.

20.2 Gastrointestinal hydrodynamics

20.2.1 Fistula Chyme Method

1. In a duodeno-jejunal segment approximately 76 cm long, 200 ml of orally administered glucose 20% solution and the same amount of NaCl 0.9% solution produced significantly different flow rate profiles. It was possible to modulate the intestinal hydrodynamics with these matrices.

2. The differential gastrointestinal flow rates reached peak values of 20 to 60 ml/min for a short time after administration of 200 ml glucose 20%. The median of these median gastrointestinal flow rates was 8.3 ml/min. The corresponding flow rates after administration of 200 ml NaCl 0.9 %, on the other hand, reached peak values of over 100 ml/min for a short time. The median of the gastrointestinal flow rate medians was 35.0 ml/min..

3. After oral administration of glucose solution 20%, the duodenum and jejunum secreted fluid to compensate for the hypertonic state in the lumen. The osmolality of the intestinal fluid decreased by 1000 mOsm in a clearly recognizable trend from strongly hypertonic values. to physiological magnitudes around 350 mOsm. This process lasted at least 40 min..

4. The saturation solubility of felodipine in the intestinal fluid was subject to enormous fluctuations over time. It was thus variable to an unexpected extent.

5. Despite the lower differential flow rates after administration of the glucose

solutions, the intestinal dissolution rate of micronized felodipine was significantly greater than after administration of the isotonic solutions. However, this was not related to the different saturation solubility of felodipine in the intestinal fluid as expected. Rather, the amount of felodipine finally dissolved but not yet absorbed correlated with the cumulatively recovered volume of intestinally aspirated fluid.

20.2.2 Digitrapper Tc scintigraphy method

1. The time to complete gastric emptying (GE>95%) was dependent on the volume administered and the caloric content of the solutions. The time required for complete gastric emptying of 200 ml of orally administered aqueous 20% glucose solution was significantly longer (278 min) than after administration of the same amount of 0.9% NaCl solution (97 min). After administration of 200 ml glucose solution 5%, however, 162 minutes were required. This corresponded to the time required for complete gastric emptying of 500 ml of 0.9% NaCl solution (159 min.).

2. The mean duodeno-jejunal transit rate (MTR) was 20% at 2.7 cm/min after oral administration of 200 ml of hypertonic aqueous glucose solution. significantly accelerated. This applied in comparison to the administration of the same amount of NaCl solution 0.9% at 1.1 cm/min., after administration of glucose solution 5% (1 cm/min.) or in comparison to administration of 500 ml of NaCl solution 0.9%. (1cm/min.). Such a finding suggests an increased osmotic pressure in the lumen of the examined segments as the cause of accelerated transit.

3. Mean duodeno-jejunal transit rates (MTR) were independent of gastric emptying. The data populations of MTR and GE>95% did not correlate. The scintigraphically determined duodeno-jejunal transit rates (MTR) represent temporal and local mean values. Transit of fluid in pyloric distal segments is also considered.

4. The hydrodynamic parameters MTR and GE>95% did not correlate with the characteristic discrete ratios (AUC24, AUC7, Cmax, Tmax) of absorption of orally co-administered felodipine. However, incorporation of suspended felodipine in a matrix of 20% glucose solution appeared to have a 'prolonging' effect on plasma levels of the drug. Cmax occurred at a later time point (Tmax), plasma profiles were broadened.